

抗磷脂抗体临床应用中国专家指南 (2026 版)

胡朝军¹ 曾小峰¹ 代表风湿与自身免疫性疾病国家临床医学研究中心 风湿免疫病学教育部重点实验室 国家风湿病数据中心 中国系统性红斑狼疮研究协作组

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科 风湿与自身免疫性疾病国家临床医学研究中心 风湿免疫病学教育部重点实验室, 北京 100730

通信作者: 曾小峰, Email: zengxfpumc@163.com

【摘要】 抗磷脂抗体(aPLs)是一组以磷脂和/或磷脂结合蛋白为靶抗原的异质性自身抗体。aPLs是抗磷脂综合征(APS)诊断的血清标志物,亦是APS风险预测及抗凝治疗的重要评估指标。制订我国aPLs临床应用指南,可进一步规范aPLs实验室检测及提升结果解读能力,有助于提高APS诊疗水平。因此,风湿与自身免疫性疾病国家临床医学研究中心组织发起,联合风湿免疫病学教育部重点实验室、国家风湿病数据中心、中国系统性红斑狼疮研究协作组,严格遵循推荐意见分级的评估、制订及评价(GRADE)证据分级体系和国际实践指南报告标准(RIGHT),制订本指南。指南凝练10条循证推荐意见,旨在规范aPLs临床应用及实验室检测,以期为APS及aPLs相关疾病临床诊疗和临床管理提供参考。

【关键词】 抗磷脂综合征; 抗磷脂抗体; 临床应用; 指南

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助(2025-PUMCH-A-031); 协和人才培养支持计划C类项目(UBJ10143); 北京市自然科学基金(L256019)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN1055)

Chinese guidelines on clinical application of antiphospholipid antibodies (2026 edition)

Hu Chaojun¹, Zeng Xiaofeng¹, on behalf of National Clinical Research Center for Rheumatic and Autoimmune Diseases (NCRC-RAD); Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education; China Rheumatism Data Center; Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College; National Clinical Research Center for Rheumatic and Autoimmune Diseases; Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zeng Xiaofeng, Email: zengxfpumc@163.com

【Abstract】 Antiphospholipid antibodies (aPLs) are a group of autoantibodies that target phospholipids and/or phospholipid-binding proteins. aPLs are serum markers for antiphospholipid syndrome (APS) and are crucial indicators for predicting risks and managing anticoagulant therapy in APS and aPLs related diseases. Developing clinical guidelines for aPLs in China can further standardize laboratory testing and improve the ability to interpret results, thereby playing a critical role in enhancing the diagnostic, treatment, and management capabilities of clinicians involved in

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20250824-00503

收稿日期 2025-08-24 本文编辑 刘雪松

引用本文: 胡朝军, 曾小峰, 代表风湿与自身免疫性疾病国家临床医学研究中心, 等. 抗磷脂抗体临床应用中国专家指南(2026版)[J]. 中华内科杂志, 2026, 65(1): 45-61. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20250824-00503.



APS. National Clinical Research Center for Rheumatic and Autoimmune Diseases, collaborating with Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, China Rheumatism Data Center, Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group, strictly adhering to the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system and the reporting items for practice guidelines in Healthcare (RIGHT) checklists. This guideline includes 10 recommendations on the clinical application of aPLs, aiming to standardize their clinical use and laboratory testing, and to provide references for the clinical diagnosis, treatment, and management of APS and aPLs related diseases.

【Key words】 Antiphospholipid antibody; Antiphospholipid syndrome; Clinical application; Guideline

Fund programs: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2025-PUMCH-A-031); Peking Union Medical College Hospital Talent Cultivation Program Category C (UBJ10143); Beijing Natural Science Foundation (L256019)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN1055)

抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs)是一组以磷脂和/或磷脂结合蛋白为靶抗原的异质性自身抗体。aPLs 是抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)最具特征的实验室标志物,亦可见于系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)等其他自身免疫病(autoimmune diseases, AID)。流行病学调查显示,aPLs 在全球普通人群的阳性率约为 1%^[1],我国北方健康体检人群的阳性率为 2.9%^[2]。目前,aPLs 致病机制尚未完全阐明。现有证据表明,其通过与凝血级联反应中的多种成分及细胞亚群相互作用,参与 APS 血栓形成和/或病理妊娠的发病过程^[3-4]。狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin, aCL)-IgG 型/IgM 型、抗 β_2 糖蛋白 I (anti β_2 -glycoprotein, a β_2 GP I)-IgG 型/IgM 型已被列为 APS 分类标准中的实验室检测指标^[5-6],对疾病的诊断至关重要。此外,aPLs 还被广泛应用于评估 APS 血栓事件、病理妊娠风险,为临床治疗和管理提供重要依据。

随着对 APS 认知与研究的深入,临床诊疗理念发生了显著变化,推动了 APS 诊疗发展的新进程。近年来,国内外多项标准与共识相继发布^[6-10],为中国 aPLs 标准化检测和 APS 规范化诊疗奠定了坚实基础,亦为提高我国 APS 临床诊疗和临床管理水平起到了促进作用。在此背景下,为适应 APS 诊疗新理念与检测新技术的发展,进一步规范 aPLs 的临床应用与实验室检测,提升风湿免疫科、产科等临床医生对 APS 的分类诊断、管理与治疗能力,风湿与自身免疫性疾病国家临床医学研究中心(National Clinical Research Center for Rheumatic

and Autoimmune Diseases, NCRC-RAD)组织发起,联合风湿免疫病学教育部重点实验室、国家风湿病数据中心、中国系统性红斑狼疮研究协作组,组织成立专家工作组,按照循证临床诊疗指南制订的方法和流程,基于当前最佳证据,结合我国实验室检测和临床诊疗的实践经验,综合考虑就诊人群的偏好与价值观,审慎权衡干预措施的利与弊,制订本指南。

一、指南形成方法

1. 指南发起机构与专家组成员:本指南由风湿与自身免疫性疾病国家临床医学研究中心(NCRC-RAD)发起撰写。启动时间为 2024 年 7 月 3 日,定稿时间为 2025 年 4 月 18 日。

2. 指南工作组:本指南制订工作组由检验科、风湿免疫科、产科、循证医学等多学科专家组成。工作组按照职能要求,分为指南撰写组、证据评价组、指南专家组。所有工作组成员均声明,不存在与本指南直接或间接相关的利益冲突。

3. 指南注册与计划书撰写:本指南在制订初期撰写了计划书,并在国际实践指南注册与透明化平台(practice guideline registration for transparency, PREPARE)进行注册(注册号:PREPARE-2024CN1055)。本指南制订方法参考 2014 年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[11]、2022 年中华医学会发布的《中国制订/修订诊疗指南的指导原则(2022 版)》^[12],并参考卫生保健实践指南报告规范(Reporting Items for Practice Guidelines in healthcare, RIGHT)^[13]进行指南撰写,采用研究、评估的评价(The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation, AGREE II)工具^[14]用以评估指南的质量。



4. 指南使用者与应用目标人群:本指南供从事 APS 及 aPLs 相关疾病诊疗和管理有关的医生、护士、检验技术人员及相关科研工作人员使用。本指南推荐意见的应用目标人群为 APS 及 aPLs 相关疾病的患者。

5. 临床问题的遴选和确定:临床问题的遴选来自于从事 APS 诊疗和 aPLs 实验室检测的一线医务人员的调研,以及当前国内外的相关指南、系统评价和临床研究等文献。52 位专家经过问题收集、评价和投票,最终遴选出本指南拟解决的 10 个临床问题。

6. 证据检索:证据评价组对纳入的临床问题,按照人群、干预、对照和结局 (Population, Intervention, Comparison and Outcome, PICO) 模式进行解构,并根据解构的问题进行文献检索。

(1) PubMed、EBSCO、Web of Science、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库、中华医学期刊全文数据库,纳入系统性评价、Meta 分析、随机对照研究、队列研究、病例对照研究、多中心回顾性研究、流行病学调查等文献。(2) 美国风湿病学会 (ACR)、欧洲抗风湿病联盟 (EULAR)、国际血栓止血学会 (ISTH)、美国临床化学协会 (AACC) 等官方网站,以及 PubMed、中国知网数据库和中华医学期刊全文数据库,主要检索 APS 领域及 aPLs 检测相关指南与共识。(3) WHO 国际临床研究注册平台和中国临床试验注册中心,主要检索 aPLs 相关临床试验与研究。所有文献检索时间截止为 2024 年 11 月 17 日,发表语言限定为中英文。

7. 证据的评价与分级:证据评价组用系统性评价偏倚风险评价工具^[15] (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews, AMSTAR) 对纳入的系统性评价、Meta 分析和网状 Meta 分析进行偏倚风险评价。使用 Cochrane 偏倚风险评价工具^[16] (risk of bias, ROB; 针对随机对照试验研究)、诊断准确性研究的质量评价工具^[17] (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, QUADAS-2; 针对诊断准确性试验研究)、纽卡斯尔-渥太华量表^[18] (Newcastle-Ottawa Scale, NOS; 针对观察性研究) 等对相应类型的原始研究进行方法学质量评价。评价过程由两人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制订及评价 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 方法对证据

体和推荐意见进行分级^[19-23],见表 1。

表 1 推荐意见的证据质量与推荐强度分级 (GRADE)

项目	内容
证据质量分级	
高 (A)	非常有把握:观察值接近真实值
中 (B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
低 (C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低 (D)	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强 (1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱 (2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

8. 推荐意见的形成:专家组基于国内外证据汇总,同时结合我国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊后,提出了符合我国临床诊疗实践的推荐意见,分别于 2024 年 12 月 18 日和 2025 年 1 月 10 日进行两轮德尔菲推荐意见调查,共收集 56 条反馈建议。最终就所有推荐意见达成共识 (共识度 $\geq 85\%$)。专家组对推荐意见进行进一步修改,于 2025 年 4 月 18 日召开定稿会后确定指南终稿,推荐意见汇总表见表 2。

9. 指南的更新:计划在 5 年内对本指南的推荐意见进行更新,按照国际指南更新要求进行^[24]。

二、指南推荐意见

临床问题 1: 哪类人群建议完善 aPLs 筛查?

推荐意见 1: 对于临床疑诊 APS 患者,应尽早完善 aPLs 检测。LA、aCL-IgG 型/IgM 型和 $\alpha\beta_2$ GP I -IgG 型/IgM 型是 aPLs 筛查的重要指标 (1A)。

aPLs 根据靶抗原的特性主要分为:(1)狼疮抗凝物 (LA):一组能与负电荷磷脂和磷脂蛋白复合物相结合的免疫球蛋白;(2)抗负电荷磷脂抗体:包括 aCL、抗磷脂酰丝氨酸抗体 (antiphosphatidylserine antibodies, aPS)、抗磷脂酸抗体、抗磷脂酰肌醇抗体等;(3)抗中性磷脂抗体:抗磷脂酰胆碱抗体等;(4)抗两性磷脂抗体:抗磷脂酰乙醇胺抗体等;(5)抗磷脂结合蛋白抗体: $\alpha\beta_2$ GP I、抗凝血酶原抗体 (antiprothrombin, aPT)、抗蛋白 C 抗体、抗蛋白 S 抗体、抗膜联蛋白 A2 抗体、抗膜联蛋白 A5 抗体等。

当患者出现以下临床表现,疑诊 APS 时,应尽快完善 aPLs 检测 (表 3)^[8, 25-29]。不建议无上述症状



表 2 抗磷脂抗体临床应用中国专家指南(2026 版)临床问题与推荐意见汇总表

临床问题	推荐意见
临床问题 1: 哪类人群建议完善 aPLs 筛查?	推荐意见 1: 对于临床疑诊 APS 患者, 应尽早完善 aPLs 检测。LA、aCL-IgG 型/IgM 型和 a β_2 GP I -IgG 型/IgM 型是 aPLs 筛查的重要指标(1A)。
临床问题 2: APS 分类标准中的 aPLs 在疾病诊断中的作用?	推荐意见 2: (1) LA、aCL-IgG 型/IgM 型和 a β_2 GP I -IgG 型/IgM 型是 APS 诊断及血栓事件、病理妊娠风险评估的重要指标(1A)。(2) 在临床实践中应完善 LA、aCL-IgG/IgM 和 a β_2 GP I -IgG/IgM 联合检测, 以提高 APS 诊断率以及全面评估患者风险状况(2B)。(3) APS 具有异质性, 需参考 2023 年 ACR/EULAR APS 分类标准和/或 2006 年悉尼分类标准, 结合临床表现及 aPLs 检测结果对患者进行诊断(1B)。
临床问题 3: 对临床疑诊 APS 患者, 与单次 aPLs 检测结果相比, 多次 aPLs 检测是否能提高诊断特异度?	推荐意见 3: aPLs 持续阳性对诊断 APS 具有重要作用。aPLs 单次阳性需警惕假阳性或非自身免疫因素导致短暂阳性的干扰。持续阳性定义为同一 aPLs 连续 2 次阳性, 且间隔时间大于 12 周(2B)。
临床问题 4: 对于临床高度疑诊 APS, 且“标准”aPLs 检测结果阴性的患者, 增加“标准外”aPLs 检测是否有助于 APS 诊疗?	推荐意见 4: (1) 临床高度疑诊 APS 但“标准”aPLs 检测阴性时, 可以考虑检测“标准外”aPLs 作为补充试验, 但不应作为 APS 首选诊断试验(2B)。(2) “标准外”aPLs, 如 aPS/PT、a β_2 GP I -D1 和 aPLs-IgA 型等, 可以协助 APS 诊断及风险评估, 但其临床意义并未形成广泛共识, 需更多研究加以证实(2C)。
临床问题 5: 如何基于 aPLs 检测结果对患者进行血栓事件等临床事件风险评估?	推荐意见 5: (1) aPLs 可为临床事件(如血栓事件、病理妊娠、微血管病变、心脏瓣膜病变等)的风险评估提供重要依据(1A)。(2) 评估 APS 血栓事件发生风险需综合考虑 aPLs 抗体阳性数量、抗体类型、亚型及浓度(1A)。
临床问题 6: 对于 OAPS 或 aPLs 携带者, aPLs 的检测结果可否用于病理妊娠发生风险的评估?	推荐意见 6: (1) aPLs 可用于产科 APS 发生病理妊娠的风险评估(2B)。(2) 妊娠状态可能会干扰 aPLs 检测, 需谨慎解读(2B)。
临床问题 7: aPLs 的检测结果是否对 APS 及相关疾病患者治疗方案的制订产生影响?	推荐意见 7: aPLs 可作为 tAPS、OAPS 预防和治疗方案制订的评价指标。治疗策略可依据临床事件发生史、aPLs 检测结果及患者个体情况综合制订(2A)。
临床问题 8: 在 APS 及相关疾病患者随访过程中, 若出现 aPLs 转阴或抗体浓度变化, 是否作为评价治疗效果或预后的有效指标?	推荐意见 8: 尚不能将 APS 患者 aPLs 转阴或抗体浓度的改变作为评价治疗效果或判断预后的可靠指标。对于有血栓事件或病理妊娠史的 APS 患者, aPLs 抗体浓度的波动不应作为调整药物剂量或停止治疗的依据(2C)。
临床问题 9: LA 规范化检测	推荐意见 9: LA 检测易受多种因素干扰, 可能导致假阳性或假阴性结果, 进而影响 APS 诊断、风险分层及临床管理决策。因此, 实施 LA 规范化检测在临床实践中至关重要。建议各实验室参考国内外相关指南, 建立并严格执行标准化的 LA 检测操作流程(2A)。
临床问题 10: aCL 和 a β_2 GP I 规范化检测	推荐意见 10: (1) 自动化免疫检测体系广泛应用于 aPLs 检测, 但各方法学需制定统一的临界值及中、高浓度的界定标准(2B)。(2) 在临床实践中, aCL 和 a β_2 GP I 检测的规范化对其结果临床应用与解读至关重要。临床医生应了解不同检测方法学之间 aPLs 结果可能存在差异, 如出现与临床不相符的检测结果, 需加强临床与实验室的沟通, 以期正确评价 aPLs 在 APS 诊断和风险评估的价值(2B)。

注: aPLs 为抗磷脂抗体; LA 为狼疮抗凝物; aCL 为抗心磷脂抗体; a β_2 GP I 为抗 β_2 糖蛋白 I 抗体; APS 为抗磷脂综合征; ACR 为美国风湿病学会; EULAR 为欧洲抗风湿病联盟; aPS/PT 为抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体; a β_2 GP I -D1 为抗 β_2 糖蛋白 I 结构域 I 抗体

的患者、无症状个体或普通人群筛查 aPLs, 以避免疾病非特异性抗体的出现给临床诊疗带来困扰^[30]。鉴于 APS 是一种获得性血栓性疾病, 故不建议对血栓患者的无症状家庭成员进行 aPLs 筛查^[29]。此外, aPLs 是 SLE 诊断及分类的免疫学指标, 亦是对 SLE 合并 APS 患者进行分层管理的重要依据, 因此疑诊 SLE 的患者需完善 aPLs 检测^[31-32]。

LA、aCL-IgG 型/IgM 型和 a β_2 GP I -IgG 型/IgM 型是目前临床意义明确、临床应用范围广, 且被纳入 APS 分类标准的实验室指标。这些指标对于评估血栓事件与病理妊娠风险、指导 APS 患者的临床管理和治疗具有重要价值。因此, 建议 aPLs 筛查

至少应包含上述 3 项检测。

临床问题 2: APS 分类标准中的 aPLs 在疾病诊断中的作用?

推荐意见 2: (1) LA、aCL-IgG 型/IgM 型及 a β_2 GP I -IgG 型/IgM 型是 APS 诊断及血栓事件、病理妊娠风险评估的重要指标(1A)。(2) 在临床实践中应完善 LA、aCL-IgG/IgM 和 a β_2 GP I -IgG/IgM 联合检测, 以提高 APS 诊断率以及全面评估患者风险状况(2B)。(3) APS 具有异质性, 需参考 2023 年 ACR/EULAR APS 分类标准和/或 2006 年悉尼分类标准, 结合临床表现及 aPLs 检测结果对患者进行诊断(1B)。

LA、aCL-IgG 型/IgM 型和 a β_2 GP I -IgG 型/IgM

表 3 建议完善 aPLs 检测的临床表现

疑诊 APS 的临床表现
不明原因的动、静脉血栓事件;
反复发作的血栓事件;
肠系膜、肝静脉、肾静脉、颅内静脉窦血栓等非常见部位的血栓事件;
青年(<50岁)卒中、心血管事件;
难以解释的神经系统症状:舞蹈症、横贯性脊髓炎、早期认知功能障碍、癫痫;
急性多发性血栓事件和提示灾难性 APS 的器官衰竭证据的患者;
SLE 及其他结缔组织病合并血栓事件、病理妊娠或者血小板减少症者;
难以解释的血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血;
产科事件:在孕 10 周前发生的不明原因的胚胎死亡、孕 34 周前发生的胎儿死亡,或在孕 34 周之前因先兆子痫和/或胎盘功能不全伴和/或不伴胎儿死亡;
网状青斑或其他血栓事件相关的皮肤表现;
不明原因的心脏瓣膜病变;
实验室检查意外发现 APTT 延长,梅毒血清检测假阳性

注:aPLs 为抗磷脂抗体;SLE 为系统性红斑狼疮;APS 为抗磷脂综合征

型作为 APS 分类标准中的实验室检测指标,被称为“标准”aPLs^[33]。LA 主要通过功能学试验检测,其原理是基于其在体外可延长磷脂依赖性凝血途径的凝固时间。aCL 以带负电荷的心磷脂为靶抗原,可分为 2 类:非 β_2 GP I 依赖性 aCL 和 β_2 GP I 依赖性 aCL。其中,非 β_2 GP I 依赖性 aCL 常与感染或服用某些药物有关,其临床意义尚不明确;而 β_2 GP I 依赖性 aCL 则参与 APS 病理生理过程^[34]。当前商品化固相免疫法(solid phase assay, SPA)检测的 aCL 均为 β_2 GP I 依赖性抗体,这有效地提升其检测结果的疾病特异性。 $a\beta_2$ GP I 是以 β_2 糖蛋白 I (β_2 GP I)为靶抗原的自身抗体。APS 分类标准中建议检测的 aCL 和 $a\beta_2$ GP I 亚型为 IgG 型和 IgM 型。

“标准”aPLs 检测在 APS 的分类诊断和临床管理中具有重要作用^[35],因此建议在 APS 筛查时对其进行联合检测。鉴于不同 aPLs 类型及亚型对 APS 诊断的权重及其预测血栓事件与病理妊娠风险的价值存在差异,完整的“标准”aPLs 谱检测有助于提高 APS 检出率并全面评估风险。其中,LA 阳性是诊断 APS 的重要条件^[6, 36];aPLs-IgG 型与血栓形成的相关性强于 IgM 型,而 aPLs-IgM 型与病理妊娠的相关性则强于 IgG 型^[37-38]。值得注意的是,当 LA、aCL-IgG 型/IgM 型及 $a\beta_2$ GP I -IgG 型/IgM 型同时阳性时(亦称为“三阳”aPLs),其与 APS 患者血栓事件及病理妊娠风险高度相关,并为血栓性 APS

(thrombotic APS, tAPS)和产科 APS (obstetric APS, OAPS)的预后和管理提供重要依据^[39-41]。因此,完整的 aPLs 检测应该涵盖 LA、aCL-IgG 型/IgM 型及 $a\beta_2$ GP I -IgG 型/IgM 型。临床实践中,联合检测“标准”aPLs 谱可为 APS 临床诊断和临床管理提供重要实验室证据。

目前,国际上存在 2 种 APS 分类标准可供参考:2006 年悉尼标准^[5](以下简称 2006 年分类标准)和 2023 年 ACR/EULAR 分类标准^[6](以下简称 2023 年分类标准)。2006 年分类标准要求必须同时满足一项临床标准(血栓形成或病态妊娠)和一项实验室标准。其实验室标准为:LA 阳性、或中/高浓度 aCL-IgG 型/IgM 型阳性、或中/高浓度 $a\beta_2$ GP I -IgG 型/IgM 型阳性,且这些结果需在间隔 ≥ 12 周后复查确认。相比之下,2023 年分类标准虽然纳入的实验室指标与 2006 年分类标准相同,但采用了基于风险分层的加权评分系统,细化了 aPLs 分类、浓度及持续时间对 APS 风险分层的评估,更能反映出患者 aPLs 谱的风险程度。与 2006 年分类标准相比,2023 年分类标准对中国人群 APS 的诊断特异度显著提升(从 95% 升至 98.3%),但灵敏度有所降低(从 85.3% 降至 81.8%)^[42]。2023 年分类标准较高的特异度,确保了评估潜在干预措施和改进治疗方案时研究队列的同质性^[42]。由此,在临床实践中,诊断 APS 应包括对患者症状、病史、体格检查、实验室检查的全面评估,更重要的是进行综合评估来鉴别诊断其他可能存在的情况。分类标准可以为诊断提供参考,但不能取代诊断,因为两者是不可替换的^[43]。在此情况下,临床医生需权衡其他因素,全面评估病情做出临床决策。患者即使不符合分类标准,也不能仅依赖分类标准而排除 APS 诊断^[44]。

综上,LA、aCL-IgG 型/IgM 型及 $a\beta_2$ GP I -IgG 型/IgM 型是 APS 诊断与风险评估的重要实验室指标。临床实践中,应完善“标准”aPLs 谱的联合检测,并基于临床表现与实验室证据进行全面评估,综合参考 2023 年 ACR/EULAR 分类标准和/或 2006 年悉尼分类标准对 APS 进行诊断。

临床问题 3: 对临床疑诊 APS 患者,与单次 aPLs 检测结果相比,多次 aPLs 检测是否能提高诊断特异度?

推荐意见 3: aPLs 持续阳性对诊断 APS 具有重要作用。aPLs 单次阳性需警惕假阳性或非自身免疫因素导致短暂阳性的干扰。持续阳性定义为同一 aPLs 连续 2 次阳性,且间隔时间大于 12 周(2B)。

现有证据表明, aPLs 产生受遗传易感性、感染或药物等因素影响^[45], 其存在形式可分为短暂性或持续性。持续存在的 aPLs 在 APS 血栓形成和病理妊娠中具有明确的病理生理作用, 故诊断需以持续阳性为实验室依据。重复检测可明确 aPLs 持续状态, 避免因短暂阳性导致误诊^[39]。此外, 某些干扰因素(如急性时相反应致 LA 假阳性)亦可通过重复检测排除。

关于检测间隔时间, 当前推荐的证据等级主要为专家意见^[5-6, 46]。1999 年 APS 札幌分类标准要求间隔 6 周, 旨在排除临床事件伴发的 aPLs 短暂阳性^[46]。后因临床实践证实 6 周不足以排除非特异性阳性, 故 2006 年分类标准延长至 12 周^[47], 延长间隔时间在保证灵敏度同时提升特异度^[5]。2023 年分类标准延续 12 周的要求, 并对单次 LA 阳性赋分(1 分)^[6], 虽然分值并不足以满足实验室标准, 但有助于早期识别高风险患者, 反映了干预节点前移的趋势。一项随访时间为 56 周(中位数)的回顾性研究发现, 96% APS 患者呈现与初检一致的抗体类型持续阳性, 其中 97.5% 患者维持“三阳” aPLs; LA/aCL 持续阳性者浓度显著高于单次阳性组^[48]。另一项随访时间为 172.5 个月(中位数)的纵向研究显示, 56% APS 患者存在 aPLs 持续阳性, 且抗体多重持续阳性者更易出现临床复发^[49]。由此可见, aPLs 在 APS 中具有持续存在的特点, 复测间隔至少 12 周, 能保证持续存在的 aPLs 被检出。值得注意的是, 若患者临床表现符合分类标准且单次检测“三阳” aPLs, 则诊断 APS 的特异度较强。此时往往不需要等待 12 周, 患者可得到及时诊断和治疗而获益。

综上, aPLs 持续阳性是 APS 诊断的重要实验室依据。单次阳性需排除假阳性及短暂性阳性干扰, 持续阳性需满足同一抗体间隔大于 12 周的两次阳性。

临床问题 4: 对于临床高度疑诊 APS, 且“标准” aPLs 检测结果阴性的患者, 增加“标准外” aPLs 检测是否有助于 APS 诊疗?

推荐意见 4: (1) 临床高度疑诊 APS 但“标准” aPLs 检测阴性时, 可以考虑检测“标准外” aPLs 作为补充试验, 但不应作为 APS 首选诊断试验(2B)。(2) “标准外” aPLs, 如 aPS/PT、a β_2 GP I -D1 和 aPLs-IgA 型等, 可以协助 APS 诊断及风险评估, 但其临床意义并未形成广泛共识, 需更多研究加以证实(2C)。

临床中部分患者具有 APS 临床表现, 但实验室检测“标准” aPLs 均为阴性, 这部分患者被称为“血清阴性” APS。随着研究的深入, 多种新型 aPLs 被发现存在于 APS 患者中, 为诊断尤其是“血清阴性” APS 提供了潜在帮助。这些新型 aPLs 可与“标准” aPLs 共存, 也可以单独存在于患者血清中, 统称为“标准外” aPLs。目前已知的“标准外” aPLs 包括: 抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体(anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies, aPS/PT)、抗 β_2 GP I 结构域 1 抗体(a β_2 GP I -D1)、aPLs-IgA 型(aCL-IgA 型、a β_2 GP I -IgA 型)、抗波形蛋白抗体、抗膜联蛋白 A5 抗体等。

aPS/PT 是针对磷脂酰丝氨酸和凝血酶原复合物产生的自身抗体。一项系统性评价显示, aPS/PT-IgG/IgM 阳性与血栓形成事件显著相关^[50]。另一项 Meta 分析表明, aPS/PT 在 1 853 例 APS 中的阳性率为 65%, 且“三阳” aPLs 的患者中, 84% 同时出现 aPS/PT 阳性, 这类患者血栓形成风险显著增高^[51]。多中心研究进一步指出, 高浓度 aPS/PT 对诊断 tAPS 有价值^[52]。在病理妊娠方面, aPS/PT 检测可预测不良妊娠结局风险, 但对于 OAPS 的诊断价值却有限^[51]。一项回顾性病例对照研究报道, 发生晚期胎儿死亡的 OAPS 患者中, aPS/PT 水平显著高于早期胎儿死亡患者^[53]。对于不明原因复发性流产(recurrent pregnancy loss, RPL)且未确诊 APS 的患者, 各亚组中 15.1%~16.6% 可检测到 aPS/PT 阳性, 提示其为 RPL 的风险因素; aPS/PT 阳性患者在接受肝素、阿司匹林和/或羟氯喹治疗后均成功活产^[54]。有研究表明, APS 患者 aPS/PT 和 LA 有较大重叠, 且与“三阳” aPLs 密切相关, 当 LA 检测可能受到干扰物质或服用抗凝药物影响时, 可以考虑检测 aPS/PT 作为替代实验^[55]。尽管多项研究提示 aPS/PT 与血栓形成和/或病理妊娠相关, 但其是否可作为独立的血栓形成或病理妊娠风险因子, 结论尚不一致^[52-54, 56-58]。目前尚无统一共识支持常规增加 aPS/PT 检测或替代 LA 作为 APS 诊断一线检测试验。

a β_2 GP I -D1 是识别 β_2 GP I 结构域 1 特定表位(G40-R43)的自身抗体。根据第 16 届国际抗磷脂抗体大会工作组报告, a β_2 GP I -D1 是 APS 患者普遍存在的 aPLs, 不同研究队列中其在 tAPS 的阳性率为 40%~88%, 在 OAPS 为 17%~84%^[59-60]。由于研究人群及检测方法学的差异, 其临床研究结论不一致。一项欧洲多中心研究发现, 与“标准” aPLs 相



比, $a\beta_2GP I -D1$ 与血栓事件、妊娠发病率的比值比(odds ratios, OR)更高,可能有助于识别高危患者;但用其替代“标准”aPLs的检测,并未提高APS临床诊断效能^[61]。一项前瞻性研究则表明, $a\beta_2GP I -D1$ 是血栓形成的重要预测因子,可能有助于风险分层^[62]。同时, $a\beta_2GP I -D1$ 常见于“三阳”患者,且在产科和血栓性疾病患者中, $a\beta_2GP I -D1$ 与“三阳”aPLs呈强相关,提示这些患者发生临床事件的风险较高^[61]。在血清阴性APS患者中,单独 $a\beta_2GP I -D1$ 阳性的比例报道差异较大,为0.5%~7.5%^[61]。综上,在特定情况下,额外检测 $a\beta_2GP I -D1$ 具有价值,有助于确认致病性 $a\beta_2GP I$ 并识别临床事件发生风险^[55, 63]。

aPLs-IgA型(aCL-IgA型、 $a\beta_2GP I -IgA$ 型)是临床研究较多的“标准外”aPLs。文献报道其在APS患者中的阳性率差异较大,为14%~72%^[64]。一项针对普通人群的研究发现,单独 $a\beta_2GP I -IgA$ 型阳性率为3.36%,其中70.2%阳性人群具有至少一种APS相关临床表现^[65]。系统性评价显示, aCL-IgA型和 $a\beta_2GP I -IgA$ 型与APS血栓形成和病理妊娠显著相关^[66],亦有研究表明, $a\beta_2GP I -IgA$ 型有利于诊断“血清阴性”APS^[67]。然而,部分研究认为aPLs-IgA型与APS的临床症状无关,增加其检测并不能提高APS诊断效能^[68-69]。综合现有证据, aPLs-IgA型常伴随“标准”aPLs出现,在普通人群和APS患者中单独阳性比例较低,且缺乏其单独阳性预测价值的充分研究证据。因此,目前不支持常规增加aPLs-IgA型检测以提高APS临床诊断效能。

当前“标准外”aPLs在临床实践中的应用存在局限性。首先,缺乏长期、前瞻性研究证实其确切临床意义。尽管现有研究显示“标准外”aPLs可以识别特定临床表型,但由于研究对象、检测方法学及临界值设定的差异,其临床意义尚未达成共识^[70-71]。其次,大多数“标准外”aPLs伴随“标准”aPLs共存,单独阳性的检出率较低,额外增加检测对提高APS诊断效能作用有限。再者,“标准外”aPLs均面临检测标准化不足的共性问题。例如:aPS/PT因磷脂结合复合物的瞬时性(依赖钙离子)、磷脂/抗原来源与纯度的差异性、缺乏国际标准物质等原因,难以实现标准化检测。

综上,对于临床高度疑诊APS但“标准”aPLs检测阴性时,可考虑检测“标准外”aPLs作为补充试验,但不作为首选诊断试验。aPS/PT、 $a\beta_2GP I -D1$ 和aPLs-IgA型等“标准外”aPLs可以协助APS诊断

及风险评估,然而其确切临床意义尚未获得一致结论,需要更多高质量临床研究来验证其价值。

临床问题5:如何基于aPLs检测结果对患者进行血栓事件等临床事件风险评估?

推荐意见5:(1)aPLs可为临床事件(如血栓事件、病理妊娠、微血管病变、心脏瓣膜病变等)的风险评估提供重要依据(1A)。(2)评估APS血栓事件发生风险需综合考虑aPLs抗体阳性数量、抗体类型、亚型及浓度(1A)。

aPLs检测是评估APS相关临床事件风险的重要依据。aPLs持续阳性不仅与经典的血栓事件和病理妊娠密切相关,其风险预测价值已扩展至微血管病变、心脏瓣膜损害及血液系统受累等多器官损伤范畴^[72-74]。2023年分类标准将APS的临床表现归纳为六大临床标准:静脉/动脉血栓、病理妊娠、微血管病变、心脏瓣膜损害、血液系统受累,新的分类标准体现了对APS临床范畴认识的进一步加深,也凸显了aPLs检测在全面评估APS多系统受累风险中的重要作用^[6]。

以血栓事件为主要临床表现的APS称为tAPS。反复发生血管性血栓事件是APS患者主要临床表现,该病变常呈间歇性发作且难以预测。由于aPLs与APS的发病率和死亡率相关,所以识别aPLs携带者发生血栓事件的风险因素有助于减轻疾病负担。大量研究证实,LA是血栓事件的独立预测因子,与血栓形成的相关性强于aCL和 $a\beta_2GP I$ 。与aPLs-IgM型相比, IgG型具有较高的血栓形成风险。中国一项前瞻性研究显示,“三阳”aPLs在tAPS和OAPS患者中具有较高的阳性率,分别为66.67%和46.15%。另外,“三阳”aPLs较抗体双阳、单阳表现出更高血栓形成风险;即使是接受了抗血栓治疗后,该类患者首次发生血栓事件的风险及复发率在同一队列研究中仍处于最高水平^[75]。一项长期随访研究进一步表明,“三阳”aPLs患者的血栓发生风险是单阳患者的4倍^[76]。因此,识别“三阳”aPLs已成为评估tAPS血栓风险的关键因素。此外,患者体内持续存在中高浓度的aPLs也是血栓风险评估的重要因素。

2019年EULAR发布的成人APS管理建议中已对aPLs相关风险进行分类^[26](表4),该分类体系在临床实践中也可用于指导未确诊APS的aPLs携带者血栓形成干预。与2006年分类标准相比,2023年分类标准进一步细化aPLs风险分层,旨在更精准评估APS患者及aPLs携带者的血栓发生风

表 4 2019 年 EULAR 对成人 APS 管理建议中 aPLs 风险分类

中高浓度 aPLs 定义
标准 ELISA 方法检测血清或血浆 IgG 和/或 IgM 型 aCL 的结果 > 40 GPL 和/或 MPL, 或 >99 百分位数。标准 ELISA 方法检测血清或血浆 IgG 和/或 IgM 型 a β_2 GP I 的结果 >99 百分位数。
aPLs 风险分类
低风险: 低浓度的 aCL 或 a β_2 GP I, 特别是短暂的阳性。
高风险: LA 阳性(两次或两次以上, 间隔至少 12 周), 或抗体双阳(LA、aCL 或 a β_2 GP I 的任何组合)或三阳(所有三种亚型), 或持续存在中高浓度 aPLs。

注: EULAR 为欧洲抗风湿病联盟; APS 为抗磷脂综合征; aPLs 为抗磷脂抗体; ELISA 为酶联免疫吸附试验; LA 为狼疮抗凝物; aCL 为抗心磷脂抗体; a β_2 GP I 为抗 β_2 糖蛋白 I 抗体

险。综上, 血栓事件的风险评估需综合 aPLs 抗体阳性数量、抗体类型、亚型及浓度等信息, 全面评估 aPLs 谱对预测临床事件的发生。

临床问题 6: 对于 OAPS 或 aPLs 携带者, aPLs 的检测结果可否用于病理妊娠发生风险的评估?

推荐意见 6: (1) aPLs 可用于产科 APS 发生病理妊娠的风险评估(2B)。(2) 妊娠状态可能会干扰 aPLs 检测, 需谨慎解读(2B)。

以病理妊娠为主要临床表现的 APS 称为 OAPS。诊断延迟可能导致胎儿丢失、胎盘相关并发症及死产风险增加。对 OAPS 患者实施规范的临床管理可明显改善妊娠结局^[77-78]。

aPLs 在 OAPS 不同病理妊娠临床表现中的阳性率存在差异。根据 2023 年分类标准中描述的 APS 相关病理妊娠临床表现包括复发性流产(RPL)、胎儿死亡(FDR)及重度先兆子痫(PreE)和/或严重胎盘功能不全(PI)。以上临床表现不具有 OAPS 特异性, 在普通人群也可出现。其中, 妊娠 < 34 周发生的 PreE 和/或 PI(伴或不伴 FDR)被赋予最高的诊断权重^[6]。一项前瞻性研究显示, 在 PreE 或 PI 患者中, 11.5% 的患者为 LA 和/或中高浓度 aCL 或 a β_2 GP I 阳性, 而对照组仅为 1.4%^[79]。目前, 关于 RPL 和 FDR 的命名缺乏统一的共识, 文献中对其区分标准不一致, 且对于其他流产原因的评估不完整, 导致目前报道 LA 和 aCL 在 RPL 或 FDR 的阳性率差异悬殊, 分别为 1.8%~36.5% 和 2%~88.1% 不等^[80-81]。因此, 在 2023 年分类标准中, RPL 或 FDR 诊断权重较低, 并明确将妊娠 < 10 周定义为 RPL, > 10 周定义为 FDR, 以规范与 aPLs 相关的妊娠丢失临床亚型的定义^[6]。此类严格的产科并发症定义提高了新分类标准的特异度, 但一定程度上降低了诊断灵敏度^[42, 82]。

aPLs 可用于 OAPS 病理妊娠风险评估。一项纳入 25 项研究的 Meta 分析显示, RPL 与 LA 具有强的相关性 ($OR=7.79$, $95\%CI$ 2.30~26.45), 与 aCL-IgG 型和 IgM 型的相关性次之, OR 值分别为 3.57 ($95\%CI$ 2.26~5.65) 和 5.61 ($95\%CI$ 2.26~5.65), 而 a β_2 GP I 与 PRL 有正相关的趋势但未达统计学意义 ($OR=2.12$, $95\%CI$ 0.69~6.53)^[83]。另一项多中心回顾性研究报道, “三阳” APS 患者病理妊娠发生率为 17.6%, 显著高于非“三阳”患者的 2.9%, 表明“三阳” aPLs 与 OAPS 临床事件风险密切相关^[40]。

OAPS 患者及 AID 女性患者更易发生流产或产科并发症。2017 年 EULAR 关于 SLE 和/或 APS 患者的妇女健康和生育计划、辅助生殖、妊娠和更年期管理的建议指出, aPLs 是不良妊娠结局的发生、母婴风险分层和孕前咨询的重要评估指标^[84](表 5), 建议相关人群在孕前完善“标准” aPLs 的检测。

表 5 订制 aPLs 阳性孕妇个体评估和治疗方法的风险因素

风险类型	风险描述
常规产科风险因子	产妇年龄、其他血栓形成危险因素(心血管、遗传性血栓形成倾向等)、辅助生殖技术
疾病相关风险因子	既往血栓形成、妊娠并发症史、自身疫病(如系统性红斑狼疮)
高风险 aPLs 谱	LA 阳性、多种 aPLs 检测阳性、中高浓度 aPLs

注: aPLs 为抗磷脂抗体; LA 为狼疮抗凝物

既往研究表明, aPLs-IgM (aCL-IgM 和/或 a β_2 GP I-IgM) 阳性与早期流产或 PI 有关^[85]。然而, 2023 年分类标准未纳入单纯 aPLs-IgM 阳性为实验室标准。临床实践中, 仅表现为产科症状、RPL 或 FDR 的患者较为常见, 即便存在“单阳” aPLs-IgM (aCL-IgM 或 a β_2 GP I-IgM) 或“双阳” aPLs-IgM (aCL-IgM 和 a β_2 GP I-IgM), 仍可能不满足 APS 分类标准, 这为临床分类和管理带来了挑战^[86]。临床实践中, 对于高度提示 APS 的临床和血清学特征但不符合分类标准的患者, 临床医生应根据临床经验综合判断, 制定适当的治疗与监测策略。

妊娠状态可能干扰 aPLs 检测。某些凝血因子(如 VIII 因子)活性升高可能导致 LA 筛查试验假阴性。因此, 妊娠期进行 LA 的检测, 无论阴性或阳性, 都不能单独作为排除或诊断 APS 的依据^[39]。有研究认为在妊娠早期 LA 检测较为可靠, 可以用于风险评估^[87]。通常情况下, 分娩 6 周后凝血因子可恢复正常^[88], 分娩 3 个月后 LA 可恢复至基线水

平^[87]。2020年国际血栓与止血学会-科学标准化委员会(ISTH-SSC)关于LA/aPL检测的指南建议,妊娠期LA检测结果应谨慎解读,因可能存在假阳性或阴性结果,建议在产后适当时机重复检测以获取可靠结果^[39]。

综上,aPLs可用于评估OAPS发生病理妊娠的风险,但妊娠期会影响检测准确性,需结合临床谨慎解读。

临床问题7:aPLs的检测结果是否对APS及相关疾病患者治疗方案的制订产生影响?

推荐意见7:aPLs可作为tAPS、OAPS预防和治疗方案制订的评价指标。治疗策略可依据临床事件发生史、aPLs检测结果及患者个体情况综合制订(2A)。

抗血栓治疗是tAPS患者管理的核心,通常需要长期规范的抗凝治疗。aPLs可用于tAPS抗凝治疗的评估与决策。2019年EULAR发布的成人tAPS治疗推荐意见,将不同风险等级的aPLs作为制订抗血栓策略的重要评价指标,见表6^[8,26]。此外,在制订预防与治疗策略时,还需综合考虑其他可能导致血栓事件的风险因素,例如吸烟、高血压、糖尿病和高胆固醇血症等^[25]。

aPLs对OAPS和aPLs阳性的SLE女性患者生育计划、辅助生育、妊娠期及绝经期的管理同样具有临床意义。现有指南中针对该类人群的具体临床建议见表7。

综上,aPLs可作为tAPS、OAPS患者预防策略制定和治疗方案选择的重要评价依据。临床治疗策略应结合患者的既往临床事件史、aPLs谱以及个体情况进行综合制定。

临床问题8:在APS及相关疾病患者随访过程中,若出现aPLs转阴或抗体浓度变化,是否作为评价治疗效果或预后的有效指标?

推荐意见8:尚不能将APS患者aPLs转阴或抗体浓度的改变作为评价治疗效果或判断预后的可靠指标。对于有血栓事件或病理妊娠史的APS患者,aPLs抗体浓度的波动不应作为调整药物剂量或停止治疗的依据(2C)。

aPLs水平会随着时间发生动态波动。一项对230例APS患者为期2~4年随访观察显示,a β_2 GP I抗体浓度随着时间的推移呈现显著下降趋势^[89]。另有研究指出,在血栓事件发生前后可观察到a β_2 GP I浓度下降,但目前尚不明确检测aPLs以反映血栓形成风险的最佳时间点^[90]。迄今为止,关于

表6 2019年EULAR关于成人血栓性APS的治疗推荐意见汇总

群体	推荐	证据等级	推荐等级
一级预防			
高风险抗磷脂抗体阳性的无症状抗体携带者及SLE患者 ^a	LDA一级预防 ^b	2a	B
低风险抗磷脂抗体阳性尚不足以诊断APS的SLE患者 ^c	考虑LDA一级预防	2b	C
仅有产科APS病史的非妊娠女性APS患者	个体风险评估后可考虑LDA一级预防	2b	B
二级预防			
确诊APS的首次静脉血栓事件者	口服维生素K拮抗剂,INR目标值为2.0~3.0	1b	B
三磷脂抗体阳性的静脉血栓事件者	不推荐应用利伐沙班	1b	B
无诱因的首次静脉血栓事件者	长期抗凝	2b	B
应用华法林抗凝仍然再发静脉血栓事件者	评估华法林用药依从性,提高INR监测频率,如INR已实现目标值,可考虑:(1)增加LDA;(2)将INR目标值调整为3.0~4.0;(3)改为低分子量肝素	2b	B
确诊APS的首次动脉血栓事件者	口服维生素K拮抗剂优于单用阿司匹林,根据个体出血和血栓复发风险,设定INR目标值为2.0~3.0或3.0~4.0;亦可考虑华法林标准抗凝联合阿司匹林	2b	C
三磷脂抗体阳性的动脉血栓事件者	不推荐应用利伐沙班	1b	B
应用华法林抗凝仍然再发动脉血栓事件者	评估有无其他潜在诱因,可考虑:(1)将INR目标值调整为3.0~4.0;(2)增加LDA;(3)改为低分子量肝素	2b	B

注:^a高风险抗磷脂抗体为多种aPLs阳性,狼疮抗凝物阳性或持续高浓度aPLs;^b低风险抗磷脂抗体为单独aCL或者抗a β_2 GP I抗体低浓度阳性,特别是一过性阳性;^cLDA定义为75~100 mg,每日1次;三磷脂抗体:LA、aCL和a β_2 GP I阳性;EULAR为欧洲抗风湿病联盟;APS为抗磷脂综合征;SLE为系统性红斑狼疮;LDA为低剂量阿司匹林;INR为国际标准化比值



表 7 现有指南对 OAPs 及 aPLs 阳性女性 SLE 患者的临床管理建议

指南建议	参考文献
孕前咨询和风险分层	
在女性 SLE 患者中,不良妊娠结局的主要危险因素包括:疾病活动或急性发作(特别是活动性肾炎),既往狼疮性肾炎病史以及合并 aPLs 阳性的 APS。	[84]
在确诊为 APS(无论是原发性或与 SLE 相关)的女性中,危险因素包括:高风险 aPLs 谱 ^a 、合并 SLE、具有血管/血栓性 APS 临床表现,以及既往不良妊娠结局史。	[84]
避孕措施	
对于 SLE 患者,应根据其疾病活动度及血栓形成风险(尤其是 aPLs 状态),提供有关有效避孕措施(包括口服避孕药、皮下植入物及宫内节育器)的专业咨询。	[84]
处于稳定期或非活动期、且 aPLs 检测为阴性的 SLE 患者,可考虑使用联合激素避孕药。而对于 aPLs 阳性、无论是否确诊 APS 的女性,在选择激素避孕(仅限于黄体酮)时,必须谨慎评估其潜在的血栓形成风险。	[84]
孕期辅助治疗	
对于有高风险 aPLs 谱,但无血栓形成史或妊娠并发症史(无论是否合并 SLE)的女性,建议在孕期接受 LDA 治疗(每天 75-100 mg)。	[26, 84]
所有存在子痫前期风险的 SLE 女性,尤其是狼疮性肾炎或 aPLs 阳性者,均应接受 LDA 进行预防治疗。确诊 SLE 相关 APS 或原发性 APS 的女性,建议联合使用 LDA 与肝素,以降低不良妊娠结局的风险。	[84]
对常规治疗失败的 OAPs、合并 SLE 或其他自身免疫病相关的 APS、具有高风险 aPLs 谱,以及有血栓形成史的 OAPs 患者,建议妊娠前开始羟氯喹治疗,根据抗体浓度等情况,剂量为 200-400 mg/d。	[9]
具有低风险 aPLs 谱 ^b ,建议整个妊娠期使用预防剂量 LMWH;具有中、高风险的 aPLs 谱,建议整个妊娠期使用预防或中等剂量 LMWH。	[9]
OAPs 患者产后应接受至少 6 周的预防剂量 LMWH 治疗,以预防血栓事件;对于单纯 aPLs 阳性或伴有“非标准”临床表现的 OAPs,应根据是否存在其他血栓高危因素,制订个体化的血栓预防方案,可包括预防剂量 LMWH 或其他抗凝措施。	[9]
更年期和激素替代治疗	
对于处于更年期且患有 SLE 的女性,若其病情稳定或处于非活动期,并且 aPLs 检测结果为阴性,可考虑采用 HRT 以缓解严重血管舒缩症状;对于 aPLs 阳性的患者,是否使用 HRT 则需谨慎评估其可能带来的血栓形成及心血管疾病风险,并在此基础上进行个体化决策。	[84]

注:^aLA 阳性(2次或2次以上,间隔至少 12 周),或双重(LA、aCL 或 aβ₂GP I 的任何组合)或三重阳性(所有 3 种亚型),或持续存在高浓度 aPLs;^b低浓度的 aCL 或 aβ₂GP I,特别是短暂的阳性;OAPs 为产科抗磷脂综合征;aPLs 为抗磷脂抗体;SLE 为系统性红斑狼疮;LDA 为低剂量阿司匹林;LMWH 为低分子肝素;HRT 为激素替代治疗

aPLs 浓度变化与患者临床预后关联的研究仍较为缺乏,其波动是否具有确切的预测价值,仍需进一步研究以明确其在风险评估中的作用^[91-92]。此外,部分药物治疗也被发现伴随抗体浓度下降。例如,

使用贝利尤单抗或羟氯喹治疗的 APS 患者中,可观察到 aCL 及 aβ₂GP I 抗体水平降低^[93-94],然而,目前尚无充分证据表明抗体浓度的降低究竟是药物治疗所致,还是疾病自然进程中的伴随现象。基于现有证据,在患者随访中出现抗体水平波动甚至转阴时,尚不足以支持改变既定的临床管理策略。2024 年,英国血液学会止血和血栓工作组制订的 APS 调查与治疗指南指出,对于 aPLs 浓度变化或转阴、且具有 APS 相关血栓形成史的患者,不建议仅依据抗体变化调整临床管理策略^[25]。2020 年中华医学会围产医学分会制定的《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》亦建议:对于妊娠前或妊娠早期已确诊的 OAPs 患者,妊娠期 aPLs 抗体浓度变化不作为药物剂量调整或停药的依据^[9]。

综上,aPLs 转阴或浓度发生改变目前不能作为 APS 治疗效果或预后的评价指标,对于已确诊 APS 或具有相关临床病史的患者,不应仅依据 aPLs 浓度波动改变原有治疗方案。

临床问题 9: LA 规范化检测。

推荐意见 9: LA 检测易受多种因素干扰,可能导致假阳性或假阴性结果,进而影响 APS 诊断、风险分层及临床管理决策。因此,实施 LA 规范化检测在临床实践中至关重要。建议各实验室参考国内外相关指南,建立并严格执行标准化的 LA 检测操作流程(2A)。

目前,国际上有多部指南指导 LA 检测及结果解读。ISTH-SSC 在 1991 年至 2024 年间先后发布 5 部 LA 相关检测指南^[30, 39, 91, 95-96],此外,临床和实验室标准学会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)^[97]和英国血液学会(British Society for Hematology, BSH)^[25, 98]均发布了相关指南。我国于 2024 年发布《狼疮抗凝物检测与报告规范化共识》^[10]。ISTH-SSC 的一项调查显示^[99],现有指南在患者选择、样本处理、检测原则、方法选择、重复检测以确认持续阳性以及使用解释性报告等方面建议较为一致;然而,在血栓事件或病理妊娠事件检测时机、抗凝患者的检测、临界值、结果的计算和解释方面存在不一致的建议,这为临床和实验室工作带来一定困惑。为此,本指南综合现有指南与循证证据,结合中国就诊人群特点及检测现状,提出 LA 实验室规范化检测的具体建议见表 8。

LA 检测结果易受多种因素干扰,如抗凝药物、急性感染、血栓事件、疫苗接种及妊娠状态等,常可能导致假阳性或假阴性。因此,结果解读需谨慎,

表 8 LA 实验室检测建议

项目	建议与要求
检测前因素	建议在患者未接受抗凝治疗或暂停抗凝治疗后进行 LA 检测。申请单应提供完整临床信息,包括相关病史(血栓/产科事件)及当前用药(尤其抗凝药)。如无法获取完整临床信息,建议同步检测常规凝血项目(PT、APTT、FIB、TT),以评估凝血状态及潜在抗凝药物干扰 ^[33, 39] 。
样本处理	使用 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝管(抗凝剂:全血=1:9)采集静脉血。常温下以 2 000×g 离心 ≥ 10 min, 获取乏血小板血浆。冷冻样本建议二次离心。应避免使用溶血、脂血和黄疸的样本 ^[100] 。
检测方法	采用 dRVVT 和 LA 敏感的活化部分凝血活酶时间(如 SCT)同时检测,且包含筛查、混合和确认试验步骤。
检测流程	可参考《狼疮抗凝物检测与报告规范化共识》,选择整体试验方案或序列试验方案 ^[10] 。
性能验证	应参考试剂盒说明书上明确标示的性能参数进行验证。性能验证参数至少包括:正确度、精密度和可报告范围。
混合正常血浆	可选用商品化或自制 PNP。自制 PNP 须采集 ≥ 20 例健康成人样本,经二次离心去除血小板,纤维蛋白原浓度正常,凝血因子活性 > 80 IU/dl。分装保存于聚丙烯管, -24 °C 可存 3 个月, -70 °C 可存 6 个月 ^[101] 。
临界值	实验室应建立或验证适用于本实验室检测系统的临界值 ^[98] ;若采用制造商提供的临界值,须确保使用配套设备与试剂 ^[10] 。
全程质量管理	LA 检测易受抗凝治疗、感染、肿瘤、妊娠等因素干扰,导致假阳性/假阴性,造成误诊。应实施覆盖检测前、中、后全过程的质量管理,建立室内质量控制体系并参加室间质评,保证结果准确可靠。加强实验室与临床沟通,确保结果合理应用。
结果报告	报告须明确 LA 阳性/阴性,及各步骤比值(筛查比、确认比、标准化比、混合标准化比) ^[10] ,附必要的解释性说明及本实验室参考区间/临界值。

注:LA 为狼疮抗凝物;PT 为凝血酶原时间;APTT 为活化部分凝血活酶时间;FIB 为纤维蛋白原;TT 为凝血酶时间;SCT 为二氧化硅凝血时间;PNP 为混合正常血浆;dRVVT 为稀释蝰蛇毒时间

应结合患者的临床表现、用药史及其他 aPLs 检测指标综合分析。实验室与临床医生必须保持有效沟通,并在充分考虑潜在干扰因素的基础上与临床协作,建议必要时于干扰结束后(如停药后、分娩 3 个月或感染康复后)复测,以获取可靠结论并提供具有临床意义的指导。表 9 总结了本指南对 LA 检测潜在干扰因素及相应的临床建议。

临床问题 10: aCL 和 aβ₂GP I 规范化检测。

推荐意见 10: (1) 自动化免疫检测体系广泛应用于 aPLs 检测,但各方法学需制定统一的临界值及中、高浓度的界定标准**(2B)**。**(2)** 在临床实践中,

表 9 LA 检测潜在干扰因素及相应的临床建议

临床信息	临床建议
未抗凝治疗或抗凝情况未知	LA 检测易受抗凝治疗、急性期反应、妊娠等多种因素干扰,建议结合临床病史及其他实验室指标综合判读。
急性期反应(如感染、急性血栓事件期等)	在急性事件期间,急性期反应物(如 CRP 等)可能会干扰 LA 检测结果,请结合临床。建议炎症控制后复查。
妊娠期	妊娠期凝血因子水平变化可能干扰 LA 检测,结果解读须谨慎。建议于产后至少 6 周进行复查。
VKA(如华法林)	建议停用 VKA 1~2 周后进行 LA 检测。如不能中断 VKA 治疗,可考虑采用 LMWH 桥接并选择适当时机检测。
肝素类药物(普通肝素、LMWH 等)	治疗剂量肝素通常不影响 LA 检测。建议末次注射 LMWH 至少 12 h 后(尽可能接近下次用药前)采样。如抗 Xa 因子活性高于治疗范围,LA 阳性结果应谨慎解读。患者处于急性炎症期(如急性血栓事件期)应谨慎解读 LA 结果。
直接 Xa 因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班等)	建议停药至少 48 h 以上(肾功能不全患者应适当延长)再行检测。即使采用 DOAC 吸附剂处理血浆,仍可能存在残留药物干扰结果,LA 阳性须谨慎解读。
直接抗 IIa 因子抑制剂(达比加群等)	建议停药至少 48 h 以上(肾功能不全患者应适当延长)再行检测。即使采用 DOAC 吸附剂处理血浆,仍可能存在残留药物干扰结果,LA 阳性须谨慎解读。
直接抗凝剂(阿曲班、比伐卢定)	治疗期间及急性血栓事件等炎症状态下,LA 检测可能出现假阳性或假阴性,须结合临床谨慎解读结果。

注:LA 为狼疮抗凝物;CRP 为 C 反应蛋白;VKA 为维生素 K 拮抗剂;LMWH 为低分子肝素;DOAC 为直接口服抗凝药物

aCL 和 aβ₂GP I 检测的规范化对其结果临床应用与解读至关重要。临床医生应了解不同检测方法之间 aPLs 结果可能存在差异,如出现与临床不相符的检测结果,需加强临床与实验室的沟通,以期正确评价 aPLs 在 APS 诊断和风险评估的价值**(2B)**。

aCL 和 aβ₂GP I 检测主要基于 SPA,包括 ELISA、CLIA、荧光酶免疫法(FEIA)和悬浮微阵列技术(xMAP)等。2023 年分类标准对 aCL 和 aβ₂GP I 检测方法学及中、高浓度界定仍然延续 2006 年分类标准推荐,即采用标准 ELISA 方法,中浓度定义为 40~79 U/L,高浓度为 ≥ 80 U/L^[6]。然而,近年来,自动化免疫检测体系已在临床实验室中广泛应用。与 ELISA 相比,该类检测体系具备操作简便、快速、自动化程度高、支持急诊样本检测、可实现定

量分析及变异系数小等优势,并显示出较高的灵敏度和特异度^[7]。随着标准 ELISA 使用率逐年下降,新分类标准中仍然将其作为 aPLs 推荐检测方法,显然已与临床实际应用情况不符^[102]。国内外多项数据均反映出 aPLs 检测方法学的变化趋势^[103]。2019 年美国病理学家学会(CAP)能力验证调查,分别有 41% 和 36% 的参与实验室使用非 ELISA 方法检测 aCL-IgG/IgM 型和 a β_2 GP I -IgG/IgM 型^[104]。意大利一项调查显示,采用 ELISA 检测的比例从 79.9% 显著下降至 24.6%^[105]。我国 NCRC-RAD 自身抗体检测实验室能力验证结果亦显示,2017 年至 2024 年间,使用 ELISA 检测 aPLs 的实验室比例从 77.63% 降至约 16.28%,而采用 CLIA 方法的实验室占比约 78.7%,成为主流检测方法学。由此可见,自动化平台检测 aPLs 已成为实验室技术发展的必然趋势。

目前,aPLs 检测仍面临诸多挑战^[45, 106-110]: (1) 由于缺乏参考物质,抗原靶位差异及方法学性能差异等原因,不同自动化免疫检测体系之间及其与标准 ELISA 法之间的检测结果可比性较差,即便在不同 ELISA 试剂之间,结果一致性亦不理想。(2) 临界值的界定标准尚未统一,导致实验室间 aPLs 定性符合率低。(3) 自动化体系缺乏统一的中、高浓度判定标准,致使临床医生难以依据基于标准 ELISA 建立的风险评估体系对患者发生临床事件的风险进行准确分层与判断。针对上述问题,ISTH-SSC 在 LA/aPL 检测和报告指南(2024 版)中提出了进一步优化 aPLs 在 APS 诊断中的实验室检测研究建议^[9],包括开发新的参考物质以提高不同方法学间一致性、确立非 ELISA 方法的中高浓度范围,并使每一种方法的阈值可在不同实验室间使用。值得注意的是,在 2023 年 ACR/EULAR 分类标准、ISTH-SSC、APS-ACTION 以及来自于中国的 CAPSTONE 等组织目前都将实验室检测 aPLs 亟待解决的问题列为重要的研究议题,以期指导和规范 aPLs 检测结果在临床实践中的应用。

基于目前已发表的国际与国内 aPLs 检测指南和共识^[6-7, 39, 59, 91, 111-112],并结合中国现状,本指南对 aCL 和 a β_2 GP I 实验室规范化检测的建议见表 10。

三、总结

本指南的制定依据国际国内现有循证证据,并结合我国临床实践中的经验,对 aPLs 的合理应用、结果解读与标准化检测等核心问题提出了明确的建议,旨在协助临床医务工作者科学、规范的应用

表 10 aCL 与 a β_2 GP I 实验室检测建议

项目	建议与要求
标本采集及要求	建议使用血清标本,避免热灭活、溶血及脂血标本。血清标本 2~8 °C 可保存 2~3 d, -20 °C 及以下温度能更长时间保存,避免反复冻融。
方法学选择	CLIA、ELISA、FEIA、xMAP 等。目前临床实验室主要采用 CLIA。
靶抗原	aCL 检测的靶抗原应包括 CL 和 β_2 GP I; a β_2 GP I 抗体检测的靶抗原应采用包括全部氨基酸序列区域(结构域 I~V)的人源性 β_2 GP I。
干扰因素	高 RF 可导致 aCL-IgM 或 a β_2 GP I -IgM 假阳性; 避免黄疸、溶血和血脂样本; 嗜异性抗体、人类抗动物抗体和高浓度(单克隆)免疫球蛋白干扰可能会产生假阳性结果。
结果表示	检测结果报告中应包括检测方法、检测结果及单位。
参考区间	可参考卫生行业标准 WS/T 402—2024《临床实验室定量检测项目参考区间的制订》的要求制订/验证本实验室参考区间。参考区间上限可采用正常人群第 99 百分位数。
中高浓度界定 ^a	ELISA 法: 依据 2023 年 ACR/EULAR 分类标准: 中浓度为 40~79 U/L, 高浓度为 ≥ 80 U/L; 非 ELISA 法可采用 ROC 分析的临床方法, 通过 ELISA 和非 ELISA 法平行测定系列稀释的参考物质, 线性回归分析计算相应的浓度水平。
结果解释与报告	aPLs 结果应结合临床情况进行解读。应考虑到不同方法学诊断效能的差异, 对 LA、aCL 和 a β_2 GP I 进行综合解释。不同方法学、试剂检测 aPLs 存在差异, 建议选择同一方法学的检测试剂进行动态观察。

注:^aISTH-SSC 认为明确 APS 的高危患者, 无论何种方法学, aCL 和 a β_2 GP I 的检测结果通常 >40 U/L; aCL 为抗心磷脂抗体; a β_2 GP I 为抗 β_2 糖蛋白 I 抗体; CLIA 为化学发光法; ELISA 为酶联免疫吸附试验; FEIA 为荧光酶免疫法; xMAP 为悬浮微阵列技术; CL 为心磷脂; β_2 GP I 为 β_2 糖蛋白 I; RF 为类风湿因子; ACR 为美国风湿病学会; EULAR 为欧洲抗风湿病联盟; ROC 为受试者操作特征; aPLs 为抗磷脂抗体

该项目,提升对疾病的诊断准确性和治疗水平,为患者提供更有效的医疗服务。然而,目前仍存在尚待阐明的问题,现有研究尚无法完全覆盖临床实践中的全部需求。随着临床研究的不断深入,未来有更高水平证据以进一步更新本指南。

牵头单位: 风湿与自身免疫性疾病国家临床医学研究中心 风湿免疫病学教育部重点实验室 国家风湿病数据中心 中国系统性红斑狼疮研究协作组

执笔专家: 胡朝军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李晔(广西医科大学第一附属医院检验科);何敏(广东省中医院检验医学部);杨滨(四川大学华西医院实验医学科);周仁芳(温州医科大学温岭医院检验科);路瑞静[香港中文大学妇女儿童医学中心(深圳)检验科]

证据工作组:陈耀龙(兰州大学公共卫生学院基础医学
院循证医学中心)

专家组名单(按姓氏汉语拼音排序):白伊娜(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);陈娟娟(南昌大学第二附属医院检验科);董凌莉(华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科);董晓微(宁夏回族自治区人民医院临床医学检验诊断中心);冯学梅(青海省藏医院检验科);符晓倩(广西医科大学第一附属医院生殖医学中心);关文娟(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);郭心灵(天津医科大学总医院空港医院医学检验科);何敏(广东省中医院检验医学部);胡朝军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);胡尧(复旦大学附属华山医院检验科);黄宁(山东中医药大学附属医院检验科);孔晓丹(大连医科大学附属第二医院风湿免疫科);黎村艳(广州医科大学附属惠州医院检验科);李俊(浙江省台州医院检验科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李晞(广西医科大学第一附属医院检验科);刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科);路瑞静[香港中文大学妇女儿童医学中心(深圳)检验科];罗静(山西医科大学第二医院风湿免疫实验室);孟菁菁(郑州大学第五附属医院检验科);牛倩(四川大学华西医院实验医学科);彭清林(中日友好医院风湿免疫科);芮棵(江苏大学附属医院检验科);宋亦军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科);苏真珍(四川大学华西医院实验医学科);田新平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王芳(兰州大学第二医院生殖医学科);王静(云南省第一人民医院风湿免疫科);王立水(山东大学齐鲁医院检验科);王希(空军军医大学第二附属医院检验科);王鑫(山东大学齐鲁医院检验医学中心);王泽筠(山东第一医科大学附属省立医院临床医学检验部);吴士及(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);夏欢(中南大学湘雅医学院附属海口医院医学检验科);夏勇(广州医科大学附属第三医院检验科);薛静(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科);薛娟(河南科技大学第一附属医院医学检验科);杨滨(四川大学华西医院实验医学科);杨国香(内蒙古自治区人民医院临床检验医学中心);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张辉(深圳市第二人民医院检验科);张铨富[香港中文大学妇女儿童医学中心(深圳)产科];张蜀澜(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张洋(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心);赵静(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);赵久良(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);周海舟(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科);周仁芳(温州医科大学温岭医院检验科);朱红艳(云南省第一人民医院检验科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2010-2021. DOI: 10.1056/NEJMra1705454.
- [2] 胡朝军, 陈华, 王立, 等. 体检人群中自身抗体筛查的临床意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(11): 847-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.11.012.
- [3] Raschi E, Borghi MO, Tedesco F, et al. Antiphospholipid syndrome pathogenesis in 2023: an update of new mechanisms or just a reconsideration of the old ones? [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(SI): SI4-SI13. DOI: 10.1093/rheumatology/kead603.
- [4] Celia AI, Galli M, Mancuso S, et al. Antiphospholipid syndrome: insights into molecular mechanisms and clinical manifestations[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(14): 4191. DOI: 10.3390/jcm13144191.
- [5] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [6] Barbaiya M, Zully S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(10): 1258-1270. DOI: 10.1136/ard-2023-224609.
- [7] 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会, 国家风湿病数据中心, 国家免疫疾病临床医学研究中心. 抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(7): 496-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.07.003.
- [8] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(9): 1000-1007. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211222-00907.
- [9] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(8): 517-522. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200402-00299.
- [10] 中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会. 狼疮抗凝物检测与报告规范化共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47(2): 129-135. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230804-00045.
- [11] World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development [M]. 2nd ed. Vienna: World Health Organization, 2014.
- [12] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [13] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: The RIGHT Statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [14] Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, et al. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines [J]. *BMJ*, 2016, 352: i1152. DOI: 10.1136/bmj.i1152.
- [15] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10.
- [16] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in



- randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [17] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [18] Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in Meta-analyses[M/OL]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute.[2025-08-18]. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [19] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [20] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [21] 杨楠,肖淑君,周奇,等. GRADE在网状Meta分析中应用的基本原理和方法介绍[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(5): 598-603. DOI: 10.7507/1672-2531.20160092.
- [22] 陈耀龙,姚亮,杜亮,等. GRADE在诊断准确性试验系统评价中应用的原理、方法、挑战及发展趋势[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(11): 1402-1406. DOI: 10.7507/1672-2531.20140225.
- [23] 陈耀龙,姚亮, Susan Norris, 等. GRADE在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12): 1401-1404. DOI: 10.7507/1672-2531.20130240.
- [24] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting Items for Updated Clinical Guidelines: Checklist for the Reporting of Updated Guidelines (CheckUp) [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(1): e1002207. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002207.
- [25] Arachchillage DJ, Platton S, Hickey K, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2024, 205(3): 855-880. DOI: 10.1111/bjh.19635.
- [26] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1296-1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
- [27] Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(6): 768-779. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.
- [28] Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline [J]. *Br J Haematol*, 2022, 198(3): 443-458. DOI: 10.1111/bjh.18239.
- [29] Arachchillage D, Gomez K, Alikhan R, et al. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid syndrome, 2012 (Br. J. Haematol. 2012; 157: 47-58): use of direct acting oral anticoagulants[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(2): 212-215. DOI: 10.1111/bjh.16308.
- [30] Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(10): 1737-1740. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.
- [31] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6): 736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
- [32] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1151-1159. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
- [33] Devreese K, Ortel TL, Pengo V, et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(4): 809-813. DOI: 10.1111/jth.13976.
- [34] Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 17103. DOI: 10.1038/nrdp.2017.103.
- [35] Knight JS, Erkan D. Rethinking antiphospholipid syndrome to guide future management and research [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2024, 20(6): 377-388. DOI: 10.1038/s41584-024-01110-y.
- [36] Sevim E, Zisa D, Andrade D, et al. Characteristics of patients with antiphospholipid antibody positivity in the APS ACTION International Clinical Database and Repository[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022, 74(2): 324-335. DOI: 10.1002/acr.24468.
- [37] Yin D, de Groot PG, Ninivaggi M, et al. Clinical relevance of isolated lupus anticoagulant positivity in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(9): 1220-1227. DOI: 10.1055/a-1344-4271.
- [38] Qi W, Zhao J, Huang C, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with antiphospholipid antibodies based on cluster analysis: an 8-year cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 140. DOI: 10.1186/s13075-022-02814-w.
- [39] Devreese K, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(11): 2828-2839. DOI: 10.1111/jth.15047.
- [40] Laurent C, Ricard L, Nguyen Y, et al. Triple positive profile in antiphospholipid syndrome: prognosis, relapse and management from a retrospective multicentre study [J]. *RMD Open*, 2023, 9(1): e002534. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002534.
- [41] Moore GW, Jones PO, Platton S, et al. International multicenter, multiplatform study to validate Taipan snake venom time as a lupus anticoagulant screening test with ecarin time as the confirmatory test: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(12): 3177-3192. DOI: 10.1111/



- jth.15438.
- [42] Zhao Y, Huang C, Zhou Y, et al. Performance validation of the 2023 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism antiphospholipid syndrome classification criteria in an antiphospholipid syndrome cohort[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(6): 1660-1674. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.02.019.
- [43] Meroni PL, Borghi MO, Amengual O, et al. 2023 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism antiphospholipid syndrome classification criteria solid phase-based antiphospholipid antibody domain-collaborative efforts of Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking and ISTH SSC to harmonize enzyme-linked immunosorbent assay and non-enzyme-linked immunosorbent assay antiphospholipid antibody tests: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2025, 23(1): 341-344. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.09.021.
- [44] Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G. Classification Criteria for the Antiphospholipid Syndrome: Not the Same as Diagnostic Criteria for Antiphospholipid Syndrome[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2024, 50(4): 605-608. DOI: 10.1055/s-0043-1776318.
- [45] Devreese K. Solid phase assays for antiphospholipid antibodies[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2022, 48(6): 661-671. DOI: 10.1055/s-0042-1744364.
- [46] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(7): 1309-1311. DOI: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F.
- [47] Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, et al. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Blood*, 2005, 106(13): 4152-4158. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2048.
- [48] Devignes J, Smail-Tabbone M, Hervé A, et al. Extended persistence of antiphospholipid antibodies beyond the 12-week time interval: Association with baseline antiphospholipid antibodies titres[J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41(6): 726-730. DOI: 10.1111/ijlh.13094.
- [49] Barilaro G, Coloma-Bazan E, Chacur A, et al. Persistence of antiphospholipid antibodies over time and its association with recurrence of clinical manifestations: A longitudinal study from a single centre[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(12): 103208. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103208.
- [50] Radin M, Foddai SG, Cecchi I, et al. Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibodies: An Update on Their Association with Clinical Manifestations of Antiphospholipid Syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(4): 592-598. DOI: 10.1055/s-0040-1705115.
- [51] Zhu R, Cheng CY, Yang Y, et al. Prevalence of aPhosphatidylserine/prothrombin antibodies and association with antiphospholipid antibody profiles in patients with antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2022, 214: 106-114. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.04.021.
- [52] Vandevelde A, Chayoua W, de Laat B, et al. Added value of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in the workup of thrombotic antiphospholipid syndrome: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(9): 2136-2150. DOI: 10.1111/jth.15785.
- [53] Vandevelde A, Gris JC, Moore GW, et al. Added value of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in the workup of obstetric antiphospholipid syndrome: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(7): 1981-1994. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.04.001.
- [54] Pleguezuelo DE, Cabrera-Marante O, Abad M, et al. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies in Healthy Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2094. DOI: 10.3390/jcm10102094.
- [55] Pengo V. Additional laboratory tests to improve on the diagnosis of antiphospholipid syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(8): 1846-1848. DOI: 10.1111/jth.14896.
- [56] Truglia S, Mancuso S, Capozzi A, et al. 'Non-criteria antiphospholipid antibodies': bridging the gap between seropositive and seronegative antiphospholipid syndrome [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(2): 826-833. DOI: 10.1093/rheumatology/keab414.
- [57] Cattini MG, Bison E, Pontara E, et al. Tetra positive thrombotic antiphospholipid syndrome: Major contribution of anti-phosphatidyl-serine/prothrombin antibodies to lupus anticoagulant activity[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(5): 1124-1132. DOI: 10.1111/jth.14765.
- [58] Hu C, Li S, Xie Z, et al. Evaluation of the diagnostic value of non-criteria antibodies for antiphospholipid syndrome patients in a Chinese cohort[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 741369. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741369.
- [59] Atsumi T, Chighizola CB, Fujieda Y, et al. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends[J]. *Lupus*, 2023, 32(14): 1625-1636. DOI: 10.1177/09612033231211820.
- [60] de Jesús GR, Benson AE, Chighizola CB, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome[J]. *Lupus*, 2020, 29(12): 1601-1615. DOI: 10.1177/0961203320954520.
- [61] Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(2): 463-478. DOI: 10.1111/jth.14682.
- [62] Zuily S, de Laat B, Guillemin F, et al. Anti-Domain I beta 2-Glycoprotein I Antibodies and Activated Protein C Resistance Predict Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: TAC(I)T Study[J]. *J Appl Lab Med*, 2020, 5(6): 1242-1252. DOI: 10.1093/jalm/jfaa072.
- [63] Zhou Y, Hu C, Qi W, et al. Anti-β2GPI-domain I antibody is associated with extra-criteria manifestations in a large prospective antiphospholipid syndrome cohort in China

- []]. *Lupus Sci Med*, 2023, 10(2): e000924. DOI: 10.1136/lupus-2023-000924.
- [64] Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management[J]. *Haematologica*, 2020, 105(3): 562-572. DOI: 10.3324/haematol.2019.221945.
- [65] Chayoua W, Yin DM, Kelchtermans H, et al. Is there an additional value in detecting anticardiolipin and anti- β 2 glycoprotein I IgA antibodies in the antiphospholipid syndrome? [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(11): 1557-1568. DOI: 10.1055/s-0040-1714653.
- [66] Meijide H, Sciascia S, Sanna G, et al. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti- β 2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies: a systematic review [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(3): 421-425. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.002.
- [67] Pérez D, Tincani A, Serrano M, et al. Antiphospholipid syndrome and IgA anti-beta2-glycoprotein I antibodies: when Cinderella becomes a princess[J]. *Lupus*, 2018, 27(2): 177-178. DOI: 10.1177/0961203317738227.
- [68] Hu C, Li X, Zhao J, et al. Immunoglobulin A isotype of antiphospholipid antibodies does not provide added value for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in a Chinese population [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 568503. DOI: 10.3389/fimmu.2020.568503.
- [69] Su Z, Huang Z, Zhao J, et al. Detection of IgA antiphospholipid antibodies does not improve thrombotic antiphospholipid syndrome classification: A two-center study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28: 10760296221081129. DOI: 10.1177/10760296221081129.
- [70] Li S, Bai Y, Meng J, et al. Prevalence and diagnostic value of non-criteria antiphospholipid antibodies for antiphospholipid syndrome in Chinese patients[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1107510. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1107510.
- [71] Li S, Zhao J, Bai Y, et al. Profile and clinical relevance of non-criteria antiphospholipid antibodies in patients diagnosed with or highly suspected of APS [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(3): 891-900. DOI: 10.1093/rheumatology/kead303.
- [72] Bernardoff I, Picq A, Loiseau P, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(1): 102913. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102913.
- [73] Aluf O, Parente S, Radin M, et al. The estimated prevalence of antiphospholipid antibodies and criteria - antiphospholipid syndrome in subjects with renal thrombotic microangiopathy [J]. *Lupus*, 2024, 33(1): 75-82. DOI: 10.1177/09612033231217351.
- [74] Gaspar P, Sciascia S, Tektonidou MG. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: macro-and microvascular manifestations[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(SI): SI24-SI36. DOI: 10.1093/rheumatology/kead571.
- [75] Jiang H, Wang CH, Jiang N, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with isolated thrombotic vs. obstetric antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 138. DOI: 10.1186/s13075-021-02515-w.
- [76] Pablo RD, Cacho PM, López-Hoyos M, et al. Risk factors for the development of the disease in antiphospholipid antibodies carriers: a long-term follow-up study[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 62(2): 354-362. DOI: 10.1007/s12016-021-08862-5.
- [77] Andreoli L, Regola F, Caproli A, et al. Pregnancy in antiphospholipid syndrome: what should a rheumatologist know? [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(SI): SI86-SI95. DOI: 10.1093/rheumatology/kead537.
- [78] Udry S, Latino JO, Perez SM, et al. Loss of opportunities in the diagnosis and treatment of primary obstetric antiphospholipid syndrome (POAPS): from theory to reality[J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(5): 1615-1622. DOI: 10.1007/s10067-023-06846-8.
- [79] Erton ZB, Sevim E, de Jesús GR, et al. Pregnancy outcomes in antiphospholipid antibody positive patients: prospective results from the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository (‘Registry’) [J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1): e000633. DOI: 10.1136/lupus-2021-000633.
- [80] Yang Z, Shen X, Zhou C, et al. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Lupus*, 2021, 30(1): 70-79. DOI: 10.1177/0961203320967097.
- [81] Long Y, Huang C, Cui Y, et al. Cluster analysis of antiphospholipid antibodies-associated adverse pregnancy outcome patients: based on a 13-years cohort study[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(8): 5377-5388. DOI: 10.1007/s10238-023-01195-x.
- [82] Vasi İ, Kardaş RC, Ekici M, et al. Assessment and comparison of the 2023 ACR/EULAR APS criteria with the revised Sapporo criteria[J]. *Int J Rheum Dis*, 2024, 27(5): e15175. DOI: 10.1111/1756-185X.15175.
- [83] Opatrny L, David M, Kahn SR, et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a meta analysis[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(11): 2214-2221.
- [84] Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 476-485. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- [85] Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study[J]. *Blood*, 2014, 123(3): 404-413. DOI: 10.1182/blood-2013-08-522623.
- [86] Alijotas-Reig J, Marques-Soares J, Esteve-Valverde E, et al. Correspondence and comments on American College of Rheumatology and EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria: comment on the article by Barbhaiya et al[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(5): 816-817. DOI: 10.1002/art.42792.
- [87] Yelnik CM, Porter TF, Branch DW, et al. Brief Report: Changes in Antiphospholipid Antibody Titers During Pregnancy: Effects on Pregnancy Outcomes[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(8): 1964-1969. DOI: 10.1002/art.39668.
- [88] Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and



- puerperium[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2003, 29(2): 125-130. DOI: 10.1055/s-2003-38897.
- [89] Chighizola CB, Pregnolato F, Andrade D, et al. Fluctuation of anti-domain 1 and anti- β 2-glycoprotein I antibody titers over time in patients with persistently positive antiphospholipid antibodies[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(6): 984-995. DOI: 10.1002/art.42459.
- [90] Hubben A, McCrae KR. How to diagnose and manage antiphospholipid syndrome[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2023, 2023(1): 606-613. DOI: 10.1182/hematology.2023000493.
- [91] Devreese K, Bertolaccini ML, Branch DW, et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2025, 23(2): 731-744. DOI: 10.1016/j.jth.2024.10.022.
- [92] Chighizola CB, Willis R, Maioli G, et al. Deciphering the clinical significance of longitudinal antiphospholipid antibody titers[J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(3): 103510. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103510.
- [93] Chatzidionysiou K, Samoli E, Sfikakis PP, et al. Effect of belimumab treatment on antiphospholipid antibody levels: post-hoc analysis based on two randomised placebo-controlled trials in systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(2): 304-307. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216367.
- [94] Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(1): 17-24. DOI: 10.1007/s12026-016-8812-z.
- [95] Exner T, Triplett DA, Taberner D, et al. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants[J]. *Thromb Haemost*, 1991, 65(3): 320-322.
- [96] Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH[J]. *Thromb Haemost*, 1995, 74(4): 1185-1190.
- [97] Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory testing for the lupus anticoagulant: approved guideline H60-A[S/OL]. Wayne: CLSI, 2014. [2025-08-24]. <https://clsi.org/shop/standards/h60/>.
- [98] Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(1): 47-58. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x.
- [99] Cohen H, Mackie IJ, Devreese K, et al. Clinical and laboratory practice for lupus anticoagulant testing: An International Society of Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee survey[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(10): 1715-1732. DOI: 10.1111/jth.14560.
- [100] Florin L, Oyaert M, Van Maerken T, et al. Performance of the preanalytical check module of the Stago STA R Max2 mechanical endpoint detection analyzer for assessing the impact of hemolysis, lipemia, and icterus on aPTT and PT [J]. *Int J Lab Hematol*, 2018, 40(6): e109-e112. DOI: 10.1111/ijlh.12871.
- [101] Ledford-Kraemer MR. Laboratory testing for lupus anticoagulants: pre-examination variables, mixing studies, and diagnostic criteria [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2008, 34(4): 380-388. DOI: 10.1055/s-0028-1085481.
- [102] Zhang XS, Bizzaro N, Tebo AE, et al. Discouraging Non-ELISA antiphospholipid antibody assays in antiphospholipid syndrome classification may hinder clinical research[J]. *Immunol Res*, 2024, 72(3): 361-363. DOI: 10.1007/s12026-023-09443-8.
- [103] Hu C, Li S, Xie Z, et al. Comparison of different test systems for the detection of antiphospholipid antibodies in a Chinese cohort[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 648881. DOI: 10.3389/fimmu.2021.648881.
- [104] Tebo AE, Willis R, Nwosu A, et al. Reporting and establishment of reference intervals for antiphospholipid antibody immunoassays: A Survey of Participants in the College of American Pathologists Proficiency Testing Program[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2024, 148(6): 686-693. DOI: 10.5858/arpa.2023-0095-CP.
- [105] Carbone T, Infantino M, Antico A, et al. An Italian nationwide survey on the evolution of autoantibody diagnostics in autoimmune rheumatic diseases [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(11): 2277-2285. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/bhmk4l.
- [106] Kocijancic M, Goj T, Peter A, et al. Antiphospholipid antibody testing in a maximum care hospital: method-dependent differences[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(15): 4528. DOI: 10.3390/jcm13154528.
- [107] Kaneshige R, Motoki Y, Yoshida M, et al. Determination of diagnostic threshold in harmonization and comparison of clinical utility for five major antiphospholipid antibody assays used in Japan[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5): e24340. DOI: 10.1002/jcla.24340.
- [108] Vandeveld A, Devreese K. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome: insights and hindrances[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(8): 2164. DOI: 10.3390/jcm11082164.
- [109] Vandeveld A, Chayoua W, de Laat B, et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and anti β 2 glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(2): 508-524. DOI: 10.1111/jth.15585.
- [110] Vandeveld A, Gris JC, Moore GW, et al. Toward harmonized interpretation of anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I antibody detection for diagnosis of antiphospholipid syndrome using defined level intervals and likelihood ratios: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(8): 2345-2362. DOI: 10.1016/j.jth.2024.04.016.
- [111] Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, et al. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(5): 792-795. DOI: 10.1111/jth.12537.
- [112] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院)实验诊断研究委员会, 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会, 国家风湿病数据中心. 自身抗体检测质量控制专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(12): 1418-1422. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230619-00320.